

膵臓におけるグルタミン酸分泌とアミノ酸トランス ポーターの発現

著者	福島 大造
号	77
学位授与番号	2584
URL	http://hdl.handle.net/10097/45793

氏 名 (本籍)	ふくしま だいぞう 福 島 大 造
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2 5 8 4 号
学位授与年月日	平 成 20 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学 位 論 文 題 目	膵臓におけるグルタミン酸分泌とアミノ酸トランスポーターの発現

(主 査)

論文審査委員	教授 里 見 進	教授 下瀬川 徹
	教授 加 藤 正 人	

論文内容要旨

血漿では通常、グルタミン濃度がグルタミン酸濃度より高いが、膵臓、腸管や腸粘膜組織内ではグルタミン酸濃度の方が高いことが知られている。当科の研究において、ラットの膵液中に遊離アミノ酸が分泌され、アミノ酸負荷で膵液中遊離アミノ酸が増加することを報告してきた。

今回、膵液中にグルタミン酸が多く分泌されているのか、グルタミンやグルタミン酸の投与が膵液中のグルタミン酸分泌を増加させるかどうかを検討した。さらに、膵臓におけるアミノ酸トランスポートの免疫染色を行うことにより、アミノ酸、特にグルタミン酸動態とグルタミン酸分泌のメカニズムを検討した。

ラット膵液中の各遊離アミノ酸濃度を検討したところ、グルタミン酸が他のアミノ酸に比し多く分泌されることが判明した。また、血漿・膵液アミノグラムを比較検討すると、膵液中グルタミン酸濃度は血漿の約3倍であった。グルタミン酸/グルタミン比は血漿に対し、膵液は有意に高値を示した。

次に、持続静脈注射モデルを用い、グルタミン負荷をするためにアラニルグルタミンを投与した群、グルタミン酸負荷群、アラニン負荷群及び生理食塩水投与群の4群で比較検討した。アラニルグルタミン投与群のみ膵液中グルタミン酸分泌が有意に促進された。次に、膵内分泌機能とも関係の深いブドウ糖（グルコース）の負荷がグルタミン酸分泌に影響を与えるかを検討するために、生理食塩水投与群、グルコース投与群、アラニルグルタミン投与群及びグルコース添加アラニルグルタミン投与群の4群で比較検討した。しかし、グルコース負荷では膵液中グルタミン酸分泌は促進されなかった。

膵組織内アミノ酸動態を調べるために、ラット膵組織内のアミノ酸トランスポートの局在を免疫組織学的に検討した。中性アミノ酸のトランスポートの Neutral amino acid transporter (ASCT2), b0, +-type amino acid transporter 1 (BAT1) の染色は腺房細胞と膵ランゲルハンス島（膵ラ島）細胞に認められた。これに対し、同じ中性アミノ酸トランスporter である L-type amino acid transporter 1 (LAT1) は膵ラ島細胞のみに認められた。グルタミン酸トランスポートの Glutamate Transporter1 (GLT1), Glutamate Aspartate Transporter (GLAST), グルタミン酸を放出する Vesicular Glutamate Transporter 1 (VGLUT1) や Cystine/Glutamic acid transporter (xCT) 等は膵ラ島細胞に認められたが、腺房細胞には認められなかった。グルタミン酸トランスポートの Excitatory amino acid transporter 1 (EAAC1) は腺房細胞にのみ認められ、グルタミン酸は腺房細胞質内にのみ認められた。膵管上皮にも GLT1, GLAST, xCT の発現が認められた。

以上の結果から、ラットの膵液中には他のアミノ酸に比してグルタミン酸が多く分泌されてお

り、それは腓液と血漿中アミノ酸濃度の比について他のアミノ酸と比較しても有意に高いことが確認された。また、グルタミン投与によりさらに腓液中グルタミン酸分泌が促進された。腓臓内のアミノ酸トランスポーターやグルタミン酸の局在から推察するに、腓ラ島細胞や腺房細胞に取り込まれたグルタミンはタンパク合成に利用されるだけでなく、グルタミン→グルタミン酸代謝を介してグルタミン酸に代謝合成され、腺房細胞より腓液中に分泌されている可能性が示唆された。

審査結果の要旨

血漿では通常、グルタミン濃度がグルタミン酸濃度より高いが、膵臓、腸管や腸粘膜組織内ではグルタミン酸濃度の方が高い。当科の研究において、ラットの膵液中に遊離アミノ酸が分泌され、アミノ酸負荷で膵液中遊離アミノ酸が増加することを報告してきた。

今回、膵液中にグルタミン酸が多く分泌されているのか、グルタミンやグルタミン酸の投与が膵液中のグルタミン酸分泌を増加させるかどうかを検討した。さらに、膵臓におけるアミノ酸トランスポーターの局在の免疫組織学的検討を行うことにより、アミノ酸、特にグルタミン酸動態とグルタミン酸分泌のメカニズムを検討した。

ラット膵液中の各遊離アミノ酸濃度を検討した所、グルタミン酸が他のアミノ酸に比し多く分泌されることが判明した。また、血漿・膵液アミノグラムを比較検討すると、膵液中グルタミン酸濃度は血漿の 3.177 ± 2.477 倍であった。この結果、グルタミン酸/グルタミン比は血漿 1.2 ± 0.4 であるのに対し、膵液 90.0 ± 46.0 と有意に高値を示した。

次に、持続静脈注射モデルを用い、アラニルグルタミン負荷群、グルタミン酸負荷群、アラニン負荷群及び生理食塩水負荷群の4群で比較検討した。アラニルグルタミン負荷群のみ膵液中グルタミン酸分泌が有意に促進された。次に、グルコースの負荷によるグルタミン酸分泌への影響を検討したが、グルコース負荷では膵液中グルタミン酸分泌は促進されなかった。

さらに、ラット膵組織内のアミノ酸トランスポーターの局在を免疫組織学的に検討した。中性アミノ酸のトランスポーターの ASCT2, BAT1 の染色は腺房細胞と膵ランゲルハンス島（膵ラ島）細胞に認められた。これに対し、同じ中性アミノ酸トランスポーターである LAT1 は膵ラ島細胞のみに認められた。グルタミン酸トランスポーターの GLT1, GLAST, グルタミン酸を放出する VGLUT1 や xCT 等は膵ラ島細胞に認められたが、腺房細胞には認められなかった。グルタミン酸トランスポーターの EAAC1 は腺房細胞にのみ認められ、グルタミン酸は腺房細胞質内にのみ認められた。膵管上皮にも GLT1, GLAST, xCT の発現が認められた。

以上の結果から、ラットの膵液中には他のアミノ酸に比してグルタミン酸が多く分泌されており、それは膵液と血漿中アミノ酸濃度の比について他のアミノ酸と比較しても有意に高いことが確認された。また、グルタミン投与によりさらに膵液中グルタミン酸分泌が促進された。免疫染色の結果から推察するに、膵ラ島細胞や腺房細胞に取り込まれたグルタミンはタンパク合成に利用されるだけでなく、グルタミン-グルタミン酸代謝を介してグルタミン酸に代謝合成され、腺房細胞より膵液中に分泌されている可能性が示唆された。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。